

# Complicaciones neurológicas asociadas al mieloma múltiple

## Neurologic Complications of Multiple Myeloma

Patricio Duarte

Sección Hematología y Unidad de Trasplante de Médula Ósea,  
Departamento de Medicina Interna, CEMIC. Buenos Aires

*pduarte@cemic.edu.ar*

Fecha de recepción: 27/08/2014  
Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA  
Número Extraordinario: 35-36  
Octubre 2014

**Palabras claves:** compresión de médula espinal  
neuropatía periférica

**Keywords:** spinal cord compression  
peripheral neuropathy

Los pacientes con mieloma múltiple (MM) pueden presentarse con diversas complicaciones neurológicas por compromiso directo del sistema nervioso central o periférico, o bien debido al impacto de citoquinas o paraproteínas sobre el sistema nervioso. Se debe tener en cuenta que la polineuropatía puede asociarse a la enfermedad de base o estar relacionada al tratamiento por toxicidad de las drogas utilizadas. La complicación neurológica más frecuente es la compresión del canal medular o de las raíces de los nervios periféricos, originando dolor como así también diferentes grados de disfunción neurológica hasta finalizar en paraplejía. La compresión medular ha sido descrita en 10-20% de los pacientes con MM siendo la columna dorsal la más frecuentemente comprometida, seguida de la columna lumbar y sacra<sup>(1)</sup>.

La compresión medular es una emergencia médica. Su correcto diagnóstico, preferentemente con resonancia magnética nuclear y la instalación urgente de tratamiento médico y/o quirúrgico adecuado,

es mandatorio para evitar lesiones irreversibles. La compresión de las raíces nerviosas sin evidencias de compromiso del canal medular, debe sospecharse ante un paciente con dolor radicular generalmente dorsal con irradiación metamérica y confirmarla con RMN<sup>(1,2)</sup>.

El compromiso intracraneal por MM es extremadamente infrecuente. Sin embargo el compromiso óseo de la base del cráneo puede extenderse a la órbita, y ser causa de dolor orbital, exoftalmos o diplopía<sup>3</sup>. Otra situación inusual lo constituye el compromiso leptomeníngeo, caracterizado por el hallazgo de células plasmáticas en líquido cefalorraquídeo. Esta situación ha sido asociada a características citogenéticas de alto riesgo, plasmocitomas extramedulares y a leucemia plasmática<sup>(1,3)</sup>.

La neuropatía periférica (NP) clínicamente significativa al diagnóstico del MM es poco común, a diferencia de otras discrasias plasmáticas como la macroglobulinemia de Waldenström (MG) o la gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)<sup>1,4</sup>. Sin

embargo, la misma puede ser detectada con estudios electrofisiológicos en un tercio de los pacientes asintomáticos con MM<sup>(4)</sup>.

En algunas situaciones el rol fisiopatogénico del componente M parece ser claro cuando la NP se asocia a IgM, siendo menos definido con otros tipos de componente M. En pacientes con NP asociada a IgM se han detectado anticuerpos anti-glicoproteína-asociada a mielina (MAG) en el 50-65% de los casos, bloqueando las interacciones entre las células de Schwann y los axones. Las manifestaciones clínicas pueden ser sensitivas, motoras, autonómicas o mixtas<sup>(4,5)</sup>.

El diagnóstico de la NP asociada a MM se basa en el examen neurológico, los estudios electrofisiológicos y en la búsqueda de anti-MAG en los casos de componente M tipo igM. El valor diagnóstico de la biopsia de nervio es limitado excepto en los casos donde se sospeche amiloidosis asociada<sup>(4,6)</sup>.

La NP también puede ser consecuencia de la toxicidad de diversos agentes terapéuticos utilizados para el MM. En las décadas pasadas la droga neurotóxica más frecuentemente usada era la vincristina. Pero en los últimos 10 años se han incorporado otras dos drogas neurotóxicas al armamento terapéutico contra el MM, la talidomida y el bortezomib<sup>(7-9)</sup>.

La talidomida produce una NP predominantemente sensitiva, directamente relacionada con la dosis y tiempo de exposición a la misma. Diversos mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos tales como isquemia de los vasa-nervorum, toxicidad directa a ganglios dorsales o desmielinización. En > 50% de los pacientes puede ser irreversible. Otras toxicidades neurológicas comunicadas por talidomida lo constituyen: temblores distales, ataxia, inestabilidad y disautonomía<sup>(7-9)</sup>.

Bortezomib puede causar NP en el 35% de los pacientes, siendo la mayoría de grados leves. A diferencia de talidomida, la NP asociada a bortezomib es reversible en más del 70% de los pacientes. Se postula que la etiología de la misma sería por toxicidad neuronal por acumulación de agregados de proteínas no degradadas como también desestabilización de los microtúbulos<sup>(7-9)</sup>.

El tratamiento de las complicaciones neurológicas asociadas al MM dependerá del fenómeno causal. En el caso de las NP se podrán complementar al tratamiento antineoplásico, tratamientos farmacológicos (agonistas de canales cálcicos, antidepresivos, opioi-

des, analgésicos) como también procedimientos de plasmaféresis en casos severos<sup>(1,2,4,7,10)</sup>.

**Conclusiones:** Las complicaciones neurológicas asociadas al MM pueden ser causa de elevada morbimortalidad. El diagnóstico precoz y el tratamiento con la mayor celeridad posible en los casos de compresión medular evitarían lesiones irreversibles. La NP clínicamente significativa es infrecuente en el MM, pero puede ser una complicación de los tratamientos actuales, principalmente talidomida y bortezomib.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

He recibido honorarios de parte de Laboratorio Janssen; Laboratorio Raffo; Laboratorio LKM, en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

#### **Bibliografía**

- Balde J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin of N Am.* 2007; 31: 1231-1246
- Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compression. *Med Clin North Am* 1987;71:185-205.
- Fassas A, Ward S, Muwalla F, et al. Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other highrisk disease features. *Leuk Lymphoma* 2004;45:291-300.
- Sonneveld P, Jonek J. Dealing with neuropathies in plasma cell dyscrasias. *Haematology.* 2010; Ed. Program: 423-430.
- Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:673- 688.
- Notermans NC. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 1996;9:334-337.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, Ferguson A, Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13: 275-282.
- Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol.* 2007;204:317-325.
- Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Haraousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* 2010;95:311-319.
- Hershman L, Lacchetti Ch, Dworkin R, Lavoie L, Bleeker J, Cavaletti L, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1941-1967.